

© Я.Д.Хэй, 2006
УДК 616.441-006.6-036.87

Я.Д.Хэй

ПАПИЛЛЯРНЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, РЕЦИДИВЫ И ПРОГНОЗ¹

Отделение эндокринологии клиники Мейо, г. Рочестер, штат Миннесота, США

Ключевые слова: щитовидная железа, папиллярный рак, клиника, прогноз, рецидивы, метастазы.

Введение. Папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) является наиболее частой злокачественной эндокринной опухолью [10] и, по данным недавно опубликованных обзоров в американской и японской литературе, составляет, по меньшей мере, 80% от всех злокачественных опухолей щитовидной железы (ЩЖ). В клинике Мейо (г. Рочестер, штат Миннесота) за 61 год (1940–2000 гг.) зарегистрированы 3048 пациентов с дифференцированным РЩЖ, у которых были выполнены радикальные первичные хирургические вмешательства. Препараты подвергнуты гистологической оценке опытными патологами в области эндокринологии, а лечение было осуществлено в пределах 60 дней с момента установления диагноза. Из этих 3048 случаев РЩЖ 246 (8%) составили медулярные карциномы, в то время как остальные 2802 (92%) — были опухолями из фолликулярного эпителия. Среди последней группы большинство (90%) было представлено ПРЩЖ, а оставшиеся 10% составили 155 фолликулярных и 135 Гюртле-клеточных карцином.

Материал и методы. Клинические проявления, лечение, частота и факторы риска рецидивов опухоли после операции, результаты лечения 2512 больных с ПРЩЖ были занесены в компьютерную базу данных. Были анализированы причины смерти 771 (31%) пациента. Информация, касающаяся живущих пациентов, была получена из наших предыдущих публикаций с 1986 по 1999 г. [4–9, 11], а также путем повторного обследования больных, переписки с семейными врачами, больными или их родственниками. Суммарное количество человеко-лет наблюдения за больными составило 43 095. В среднем срок наблюдения — $(14 \pm 0,9)$ лет, а наибольший период наблюдения за больным был 60 лет. Смерть пациентов вследствие ПРЩЖ была зарегистрирована в 106 (4%) случаях, составив только 14% от общего числа умерших больных. В исследование не включены 142 (6%) пациента, у которых отдаленные метастазы были выявлены в пределах 30 дней после первичной операции или операция носила заведомо нерадикальный характер с оставлением макроскопической резидуальной опухолевой ткани.

Результаты и обсуждение. На сегодняшний день 771 (31%) из 2512 больных с ПРЩЖ умерли по разным причинам. Ожидаемый показатель смертности для стандартизованной когорты лиц, проживающих на северо-западе США в течение изучаемого периода, составил 700, а 71 случай наблюдаемой смертности оказался статистически достоверно более высоким ($p=0,006$). Однако при оценке выживаемости в группе 2370 больных, радикально оперированных при интратиреоидных опухолях, наблюдаемый показатель смертности был 673 и не отличался от ожидаемого показателя (672) при $p=0,963$.

Первичные проявления. Среди 2512 больных с ПРЩЖ 1690 (67%) были представлены лицами женского пола с соотношением женщины : мужчины — 2,1 : 1. Возраст пациентов на момент диагностики варьировал от 4 до 90 лет со средним значением $(46,2 \pm 0,4)$ года. Выявленная первичная опухоль вовлекала только одну долю ЩЖ у 73% больных. Множественные фокусы ПРЩЖ были обнаружены у 28% пациентов. Средний размер составил $(1,7 \pm 0,3)$ см и варьировал от 0,1 до 15 см в максимальном измерении. Размер опухоли 1,5 см и менее был у 1207 (48%) больных. По степени дифференцировки (согласно принятой в клинике классификации) опухоли соответствовали I, II и III степени в 2395 (95%) наблюдениях, 111 (4,4%) и 6 (0,6%) случаях соответственно. При изучении плоидности ДНК методом проточной цитометрии [4] диплоидность выявлена в 78% случаев, тетраплоидность — у 11% и анеуплоидия — у 11% из 471 наблюдения. У 332 (13%) пациентов интраоперационно выявлялась инвазия опухоли прилегающих экстраиреоидных структур. Только в 108 (4%) наблюдениях удаление опухоли было неполным, и в протоколах операций было отмечено об оставлении опухолевой ткани.

К моменту установления диагноза у 1011 (40%) больных были обнаружены метастазы в шейных лимфатических узлах. 47 (2%) больных

¹Доклад на 11 (13-м) Российском симпозиуме с международным участием по эндокринной хирургии (Санкт-Петербург, 15–17 июля 2003 г.).

имели отдаленные метастазы до операции или последние были выявлены в течение 30 дней после первичного лечения. По классификации pTNM [6] опухоль соответствовала I стадии у 1503 (60%) больных, II — у 528 (21%), III — у 446 (18%) и IV — у 35 (1%). I и II стадии заболевания были зарегистрированы у 2031 (81%) больного с ПРЩЖ. Средний показатель MACIS [5] для 2512 пациентов составил $4,43 \pm 0,07$, с разбросом от 3,15 до 15,34. Согласно оценочным системам AGES <4 [8], AMES [1] и MACIS <6, к группе низкого риска отнесены соответственно 2169 (86%), 2223 (88%) и 2099 (84%) наблюдений.

Рецидив опухоли после операции. Рецидивы были разделены на 3 категории: регионарные метастазы в лимфатических узлах, местный рецидив и отдаленные метастазы. В первую группу отнесены пациенты, у которых лимфогенные метастазы были обнаружены на шее или в переднем средостении более чем через 180 дней после первичной операции [3, 8]. Как и в предыдущих исследованиях [3, 4, 8], под местным рецидивом мы понимаем морфологически подтвержденный рецидив опухоли в ложе удаленной ЩЖ, тиреоидном остатке или других прилегающих тканях шеи (за исключением лимфатических узлов), на протяжении любого времени после макроскопически радикального удаления первичной опухоли. Отдаленные метастазы, обнаруженные не позднее 30 дней после операции, считались присутствующими в момент первичной операции; обнаруженные после этого срока считались новыми (вторичными) метастатическими поражениями. Кумулятивный показатель частоты рецидивов в каком-либо из вариантов через 5, 10 и 20 лет после операции для 2370 пациентов с интратиреоидными раками и полным удалением опухоли составил 8, 10 и 13% соответственно.

Послеоперационные лимфогенные метастазы. На момент исследования послеоперационные регионарные метастазы развились у 180 (8%) из 2370 адекватно прооперированных пациентов. Частота их через 5, 10 и 20 лет составила 6, 7 и 9% соответственно, в то время как через 25, 30 и 40 лет этот показатель не менялся и составил 10%. В наших предыдущих публикациях [4] мы показали, что существуют четкие признаки, которые предполагают возникновение послеоперационных регионарных метастазов. Статистически значимыми, по данным монофакторного анализа, были наличие метастатических лимфатических узлов к моменту первичного гистологического исследования, возраст больных моложе 20 лет к моменту начала лечения, размеры опухоли 4 см или более и наличие экстра tireоидной инвазии опухоли при первичной операции. Час-

тота метастатического поражения лимфатических узлов в этих 4 предрасположенных к рецидиву подгруппах была 16, 24, 19 и 16% соответственно, во всех случаях с высокой степенью достоверности по отношению к общей популяции, где соответствующий показатель составил 9%.

Местные рецидивы. К настоящему моменту у 91 (4%) из 2370 адекватно оперированных пациентов развился рецидив опухоли в ложе ЩЖ. Частота рецидивов через 5, 10 и 20 лет составила 2, 3 и 5%, через 25, 30 и 40 лет кумулятивная частота была несколько выше и составила 5,5, 5,7 и 6,3% соответственно. Ранее нами было обнаружено [3, 4], что существует достоверная связь между развитием местного рецидива и тремя показателями: возраст пациента 60 лет и старше, размер опухоли 4 см или более, а также выход опухоли за пределы ЩЖ. По нашим данным, наличие регионарных метастазов на момент диагностики опухоли не повышает риск местного рецидива.

Отдаленные метастазы. К настоящему моменту у 77 (3%) из 2370 адекватно оперированных пациентов обнаружены гематогенные метастазы. Частота возникновения последних через 5, 10 и 20 лет составила 1,5, 2,6 и 4,1%, через 25, 30 и 40 лет этот показатель составил 4,6, 5,0 и 5,4% соответственно. Наиболее важные факторы, предсказывающие вероятность послеоперационных отдаленных метастазов, описаны в предыдущих исследованиях [4, 12] и включают размеры опухоли 4 см или более, наличие экстра tireоидной инвазии, возраст пациента 60 лет и более, а также уровень дифференцировки опухоли 2 и более. В наших ранних публикациях по изучению когорты больных с ПРЩЖ в клинике Мейо с 1946 по 1979 г. [11] мы не обнаружили повышенного риска развития отдаленных метастазов у больных с лимфогенными метастазами к моменту диагностики опухоли. Однако такая связь была установлена в более поздних исследованиях [4] среди 1500 пациентов с ПРЩЖ, лечившихся с 1945 по 1985 г.

Прогноз. Международная классификация pTNM [2, 12] в достаточной степени позволяет прогнозировать причинно-специфическую летальность при ПРЩЖ. Через 10 лет после операции для стадий I, II, III и IV летальность была 0,4, 2,3, 12,6 и 88,4% соответственно. Если объединить стадии I и II в группу «низкого риска», а стадии III и IV — в группу «высокого риска», результирующая 20-летняя летальность для группы низкого и высокого риска окажется 1,3 и 24,8% соответственно, с соотношением (большого к меньшему) 19: 1. Прогностическая система AGES, основанная на показателях возраста (Age), гистологических характеристиках (Grade), распространенности (Extent) и раз-

мера первичного очага (Size) [8], делит больных с ПРЩЖ на группу низкого риска, с показателем менее 4, и группу высокого риска с показателем более 4. Через 20 лет, при оценке групп риска по AGES, летальность для группы низкого и высокого риска оказалась равной 1,0 и 36,4% соответственно, с соотношением уровней летальности 1:36. По схеме AMES, предложенной В.Сady и соавт. [1] и основанной на критериях возраста (Age), наличия метастазов (Metastasis), экстра-тиреоидной инвазии (Extra-thyroid invasion) и размеров первичного очага (Size), пациенты подразделяются на группу низкого риска с летальностью через 20 лет, равной 1,1%, и группу высокого риска с показателем 38,9%, с соотношением 1 : 35. Наша последняя прогностическая схема [5], выработанная путем анализа по методу Сох и постепенно меняющейся селекции признаков когорты из 1779 больных с ПРЩЖ, прослеженных суммарно более 26 000 человеко-лет, была названа MACIS и включила в себя критерии наличия метастазов (Metastasis), возраст (Age), полноту удаления первичной опухоли (Completeness of initial tumor resection) и размер опухоли — максимальный диаметр (Size of tumor — maximum diameter). Через 20 лет в группе больных низкого риска с показателем меньше 6 мы получили удовлетворительный показатель летальности через 20 лет (0,8%), в то время как в группе больных высокого риска 20-летний уровень летальности составил 31,9% с соотношением 1 : 40. Для 2099 пациентов группы низкого риска (по шкале MACIS менее 6) показатель летальности через 25, 30 и 40 лет оказался равным 0,9, 1,7 и 2,3% соответственно. При сравнении с группой высокого риска из 413 пациентов (по шкале MACIS более 6) соответствующий показатель составил 34,6, 37,0 и 37,0% соответственно.

Выводы. 1. Папиллярный рак — относительно частое заболевание, хорошо поддающееся лечению. Характерным является возникновение его у молодых женщин с проявлением в виде одиночного, интратиреоидного узла без метастатического поражения лимфатических узлов.

2. При ограничении процесса областью шеи и полном удалении опухоли выживаемость не отличается от уровня, предсказанного актуаральной кривой.

3. Если после адекватной операции возникают рецидивы, то большинство из них обнаруживаются на шее, обычно в регионарных лимфатических узлах. Появление метастазов в регионарных лимфатических узлах не представляет угрозы в группе больных низкого риска.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Cady B., Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma // *Surgery*.—1988.—Vol. 104.—P. 947–953.
2. Fleming I.D., Cooper J.S., Henson D.E. et al. AJCC cancer staging manual. American Joint Committee on Cancer.—5th ed.—Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.—P. 100–137.
3. Grant C.S., Hay I.D., Gough I.R. et al. Local recurrence in papillary thyroid carcinoma: Is extent of surgical resection important? // *Surgery*.—1988.—Vol. 104.—P. 954–962.
4. Hay I.D. Papillary thyroid carcinoma // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*—1990.—Vol. 19.—P. 545–576.
5. Hay I.D., Bergstralh E.J., Goellner J.R. et al. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: Development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1,779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989 // *Surgery*.—1993.—Vol. 114.—P. 1050–1058.
6. Hay I.D., Bergstralh E.J., Grant C.S. et al. Impact of primary surgery on outcome in 300 patients with pathologic tumor-node-metastasis stage III papillary thyroid carcinoma treated at one institution from 1940 through 1989 // *Surgery*.—1999.—Vol. 126.—P. 1173–1182.
7. Hay I.D., Grant C.S., Bergstralh E.J. et al. Unilateral total lobectomy: Is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? // *Surgery*.—1998.—Vol. 124.—P. 958–966.
8. Hay I.D., Grant C.S., Taylor W.F., McConahey W.M. Ipsilateral lobectomy versus bilateral resection in papillary thyroid carcinoma: A retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system // *Surgery*.—1987.—Vol. 102.—P. 1088–1095.
9. Hay I.D., Grant C.S., van Heerden J.A. et al. Papillary thyroid microcarcinoma: A study of 535 cases observed in a 50-year period // *Surgery*.—1992.—Vol. 112.—P. 1139–1147.
10. Hay I.D., McConahey W.M., Goellner J.R. Managing patients with PTC: insights gained from treating 2512 patients during 1940 through 2000 // *Trans. ACCA*.—2002.—Vol. 113.—P. 241–260.
11. McConahey W.M., Hay I.D., Woolner L.B. et al. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: Initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome // *Mayo Clin. Proc.*—1986.—Vol. 61.—P. 978–996.
12. Sobin L.H., Wittekind CH. TNM classification of malignant tumours: International Union Against Cancer.—5th ed.—New York: Wiley-Liss, 1997.—P. 93–100.

Поступила в редакцию 12.10.2005 г.

I.D.Hay

PAPILLARY THYROID CARCINOMA: CLINICAL MANIFESTATIONS, RECURRENCES AND PROGNOSIS

Papillary carcinoma was detected in 2512 cases out of 3048 patients with differentiated thyroid carcinoma who underwent surgery during a 61-year period at the Mayo Clinic. The clinical picture of papillary carcinoma was shown to be interrelated with the appearance of recurrences, metastases and with prognosis for life. Lethality and survival were estimated within 5, 10, 20, 30 and 40 years depending on the stage of the disease that allowed a separation and comparison of groups of low and high risk in connection with the further prognosis. Median follow-up was 14±0.9 years and the longest follow-up was 60 years. It was shown that if the tumor was confined to the neck and the tumor was grossly resected the survival rate did not differ from the level predicted by an actuarial curve, and the appearance of metastases in regional lymph nodes represented no real threat in low-risk patients.